

УДК 616.12-008.331.1-61:616-036.86/-089.17
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.7989>

Предиктори серцево-судинних та ниркових ускладнень у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією за даними тривалого спостереження

О.О. Матова¹, Л.А. Міщенко¹, Т.В. Талаєва¹, О.Б. Кучменко²

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», Київ

² Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

Мета роботи – вивчити частоту серцево-судинних (СС) і ниркових ускладнень та встановити предиктори їхнього розвитку в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ) за даними тривалого спостереження.

Матеріали і методи. Частоту розвитку СС і ниркових подій вивчено у 240 пацієнтів з істиною РАГ. Тривалість спостереження становила ($5,1 \pm 0,1$) року. До групи порівняння увійшли 228 пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією (КАГ), в яких цільовий рівень артеріального тиску (АТ) було досягнуто після застосування трикомпонентної антигіпертензивної терапії. Як СС кінцеві точки реєстрували інсульт/транзиторна ішемічна атака, інфаркт міокарда, СС смерть, ревазуляризацію міокарда, фібриляцію передсердь, госпіталізацію з приводу серцевої недостатності, захворювання артерій нижніх кінцівок. Нирковими подіями були зниження швидкості клубочкової фільтрації $\geq 40\%$ або потреба в гемодіалізі. Усі перераховані кінцеві точки сформували комбіновану первинну кінцеву точку (ПКТ). Реєстрували також нові випадки цукрового діабету 2-го типу.

Результати та обговорення. На тлі багатокомпонентної антигіпертензивної терапії та суттєвого зниження рівня АТ (досягнення контрольованого офісного АТ у 49,6 % осіб, офісного та добового АТ – у 34,2 % осіб) у пацієнтів із РАГ зберігався вищий ризик розвитку серцево-судинних та ниркових подій порівняно з пацієнтами з КАГ. Встановлено, що частота виникнення комбінованої ПКТ при резистентному перебігу артеріальної гіпертензії (АГ) була в чотири рази вища, ніж у групі пацієнтів з КАГ – відповідно 30,0 % (72/240) і 7,0 % (16/228) ($p=0,001$). Частота розвитку нових випадків цукрового діабету 2-го типу в пацієнтів з РАГ перевищувала відповідний показник у пацієнтів із КАГ у 3,7 рази ($p=0,03$).

Висновки. Незалежними предикторами ризику виникнення серцево-судинних і ниркових ускладнень у пацієнтів із РАГ були вихідні показники циркулюючих клітин-попередників ендотеліоцитів, якщо їхня концентрація в крові становила ≤ 1818 клітин/мл (відношення шансів (ВШ) 0,41; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,21–0,79; $p=0,007$), вміст цитруліну в крові понад 68 мкмоль/л (ВШ 1,13; 95 % ДІ (1,07–1,20); $p<0,001$); вихідний середньодобовий систолічний АТ > 163 мм рт. ст. (ВШ 1,10; 95 % ДІ (1,03–1,18); $p=0,008$).

Ключові слова: резистентна артеріальна гіпертензія, предиктори, серцево-судинні ускладнення, ниркові ускладнення, циркулюючі клітини-попередники ендотеліоцитів, цитрулін.

Матова Олена Олександрівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України»
ORCID: 0000-0002-1600-1687
E-mail: olenamatova@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 24 січня 2024 року

Matova Olena, MD, PhD, senior scientific associate of the department of arterial hypertension and comorbid pathology, NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» NAMS of Ukraine
ORCID: 0000-0002-1600-1687
E-mail: olenamatova@ukr.net

Received 24.01.2024

Артеріальну гіпертензію (АГ) віднесено до найпоширеніших хронічних захворювань, вона є основним фактором ризику інвалідності, передчасної смерті та вражає понад 1 мільярд дорослих у світі [1, 2]. Резистентна АГ (РАГ) – це особливо тяжкий фенотип АГ, який асоціюється зі значно вищим ризиком ураження органів-мішеней, розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН) та передчасних серцево-судинних (СС) подій [3]. Такі клінічні особливості, як високий артеріальний тиск (АТ) на момент діагностики АГ, дуже високий (> 20 %) загальний 10-річний серцево-судинний ризик, ураження органів-мішеней, що прогресує, атеросклеротичні СС захворювання, ожиріння, надмірне споживання алкоголю та солі, літній вік, чоловіча стать, чорношкіре африканське походження, а також низький дохід і депресія асоціюються з резистентністю до антигіпертензивного лікування. Поширеність РАГ варіює залежно від низки факторів – клінічного середовища (загальна популяція, третинний спеціалізований референтний центр, клінічне випробування), оптимального вибору доз антигіпертензивних препаратів, ідентифікації пацієнтів з низькою прихильністю до лікування, методу вимірювання АТ та обраного рівня цільового АТ (< 130/80 мм рт. ст. або < 140/90 мм рт. ст.). У загальній популяції гіпертензивних пацієнтів РАГ діагностують у 10–15 %, натомість у метааналізах, обсерваційних і рандомізованих дослідженнях, опитуваннях і реєстрах цей відсоток значно вищий і сягає близько 37 % [4–6]. Така різниця зумовлена як контингентом досліджуваних, так і факторами, які впливають на точність діагностики істинної РАГ. З огляду на поширеність та ускладнений перебіг РАГ, вивчення потенціалу її сучасних принципів лікування у покращанні довгострокового СС, ниркового прогнозу та визначення предикторів розвитку ускладнень є актуальним з медико-соціальної точки зору.

Мета роботи – вивчити частоту серцево-судинних і ниркових ускладнень та визначити предиктори їхнього розвитку в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією за даними тривалого спостереження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Частоту розвитку СС і ниркових подій було вивчено у 240 пацієнтів з істинною РАГ. Загальна тривалість спостереження становила ($5,1 \pm 0,1$) року. На першому етапі тривалістю ($3,6 \pm 0,1$) року

пацієнти лікувалися у спеціалізованому експертному центрі РАГ. Надалі, впродовж ($1,6 \pm 0,2$) року, лікування здійснювалося під наглядом лікарів первинної ланки відповідно до рекомендацій, наданих у спеціалізованому центрі. Візит завершення дослідження з оцінкою кінцевих точок (СС та ниркові ускладнення) було проведено у 188 (78,3 %) пацієнтів у клініці центру; у 52 (21,7 %) осіб під час телефонного контакту. Опитування містило реєстрацію СС та ниркових ускладнень, оцінку рівня АТ за даними домашнього моніторингування, характеристики антигіпертензивної, статинно- та антитромботичної терапії. Під час візиту в клініці додатково до опитування вимірювали офісний АТ, проводили біохімічне дослідження крові з визначенням калію, натрію, креатиніну, глюкози, HbA1c за показаннями.

До групи порівняння увійшли 228 пацієнтів із контрольованою АГ (КАГ), в яких на етапі залучення в дослідження при застосуванні трикомпонентної антигіпертензивної терапії (блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антагоніст кальцію та діуретик в оптимальних дозах у вигляді фіксованої комбінації) було досягнуто цільового рівня АТ. За пацієнтами з КАГ після досягнення ефективного контролю АТ спостерігались лікарі первинної ланки протягом 5 років. Візит завершення дослідження з реєстрацією СС і ниркових ускладнень у клініці проведено у 75 % ($n=171$) пацієнтів з КАГ, телефонне опитування – у 25 % ($n=57$).

Як СС кінцеві точки реєстрували інсульт/транзиторна ішемічна атака, інфаркт міокарда (ІМ), СС смерть, реваскуляризацію міокарда, фібриляцію передсердь (ФП), госпіталізацію з приводу серцевої недостатності (СН), захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК). Нирковими подіями були зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 40 % або потреба в гемодіалізі. Усі перераховані кінцеві точки сформували комбіновану первинну кінцеву точку (ПКТ).

Крім того, реєстрували нові випадки цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

В аналіз даних при первинному обстеженні не залучали пацієнтів із вторинною АГ, наявністю перенесених менш як за 6 міс ІМ, реваскуляризації, мозкового інсульту, клінічних проявів застійної СН, уражень клапанів серця, що потребують хірургічного втручання, онкологічних захворювань протягом останніх 5 років, вагітності, зловживання алкоголем або наркотиками, декомпенсованого ЦД 2-го типу ($HbA1c \geq 8$ %).

На етапі залучення в дослідження всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження, яке пацієнтам з РАГ надалі здійснювали через 12, 24 і 36 місяців спостереження. Рівень електролітів у крові (калій, натрій) та концентрацію креатиніну контролювали частіше – через місяць після ініціації лікування, кожні 3 місяці на тлі циклічної зміни четвертого компонента лікування та кожні 6 місяців в подальшому. Для лікування РАГ додатково до трикомпонентної антигіпертензивної терапії по черзі додавали четвертий антигіпертензивний препарат (спіронолактон, еплеренон, моксонідин, торасемід або небіволол), кожен з яких застосовували протягом 3 місяців. Після закінчення циклу чотирикомпонентної терапії пацієнтам призначали найбільш ефективний четвертий препарат. Зокрема, для 56,1 % осіб це були антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, для 26,8 % – торасемід, для 14,6 % – небіволол, для 2,5 % – моксонідин. Більш ніж третини (35,2 %) пацієнтів для покращання контролю АТ було додано п'ятий антигіпертензивний препарат.

Оцінка офісного та добового амбулаторного АТ проводили під час візиту залучення на тлі попередньої терапії, надалі – на фоні призначеного лікування. Офісний АТ вимірювали відповідно до правил вимірювання АТ в присутності медперсоналу осцилометричним методом, використовуючи автоматичний прилад OMRON 705-IT [7]. Добове амбулаторне моніторування АТ (ДМАТ) здійснювали за допомогою апарату АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартною методикою з 15-хвилинними інтервалами в денний (з 6 до 22 год) та 30-хвилинними інтервалами в нічний (з 22 до 6 год) періоди. Цільовим рівнем АТ за даними офісних вимірювань вважали < 140/90 мм рт. ст., за даними ДМАТ: для середньодобового АТ < 130/80 мм рт. ст., середньоденного АТ < 135/85 мм рт. ст., середньонічного АТ < 120/70 мм рт. ст. [7].

Усім пацієнтам проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) за стандартним протоколом на початку дослідження і наприкінці – через три роки. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Європейської асоціації з візуалізації серцево-судинної системи [8], визначали індекс ММЛШ (ІММЛШ) як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (ІММЛШs), а також як відношення ММЛШ до зросту пацієнта в степені 2,7 (М^{2,7}) (ІММЛШh). Гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) діагностували, якщо ІММЛШs становив понад 115 і 95 г/м² (або ІММЛШh – понад 50 кг/м^{2,7} і 47 кг/м^{2,7}) відповідно в чоловіків і жінок [8]; концен-

тричний характер змін лівого шлуночка (ЛШ), якщо відносна товщина стінок становила $\geq 0,43$ [8]. Фракцію викиду (ФВ) розраховували за загальноприйнятою формулою.

Біохімічні дослідження (вміст у крові глюкози, креатиніну), а також рівень екскреції альбуміну в добовому зразку сечі (ЕАС) виконували за допомогою біохімічного аналізатора Biosystems A25 (Іспанія). На аналізаторі електролітів біологічних рідин організму «Easy Lyte Plus Na, K, Cl» досліджували рівень калію (K) і натрію (Na) в крові. Вміст цитруліну визначали спектрофотометричним методом [9].

Функцію нирок оцінювали за ШКФ розрахунковим методом за формулою СКD-EPI.

Вміст циркулюючих клітин-попередників ендотеліоцитів (КПЕ) у периферійній крові (фенотип CD45+/CD34+) визначали методом проточної цитометрії за допомогою реагентів для визначення кластерів диференціювання CD34, CD45 виробництва Beckman Coulter Inc. Отримані дані були представлені в абсолютних величинах – кількості клітин на 1 мл крові.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу оцінювали за тестом Колмогорова – Смірнова. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість та проценти. Залежно від характеру розподілу змінних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна – Вітні, для порівняння якісних показників – хі-квадрат за Пірсоном з побудовою таблиць спряженості. Для визначення предикторів застосовували покровий регресійний аналіз, а також логістичну регресію. При значенні $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ

На момент первинного обстеження пацієнти досліджуваних груп не відрізнялись за віком, статтю, частотою куріння і високого споживання солі (табл. 1).

При первинному обстеженні в пацієнтів з РАГ частіше спостерігали перенесені цереброваскулярні події, ІХС і ХХН, супутній ЦД 2-го типу. Частка осіб з ожирінням у групі РАГ була дещо більшою,

Таблиця 1

Вихідні характеристики пацієнтів із контрольованою і резистентною артеріальною гіпертензією

Показник	Пацієнти з КАГ (n=228)	Пацієнти з РАГ (n=240)	p
Вік, роки	49,8±1,1	52,4±1,2	0,28
Чоловіки, %	62,3	60,4	0,16
Тривалість АГ, роки	10,3±0,7	12,8±0,9	0,03
Статус активного курця, %	25,9	24,2	0,19
Високий рівень споживання солі, %	21,1	18,3	0,14
Ожиріння, %	67,5	79,6	0,07
ІМТ, кг/м ²	31,3±0,7	32,8±0,9	>0,05
ЦД 2-го типу, %	7,5	23,3	0,001
ІХС, %	7,9	20,4	0,003
Інсульт / ТІА, %	3,9	15,4	0,02
ХХН, %	3,9	22,5	0,001
Офісний САТ, мм рт. ст.	164,6±1,5	173,5±1,7	0,001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	98,3±1,1	95,9±1,4	>0,05
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	152,2±1,1	166,7±1,2	0,001
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	90,3±0,9	93,9±1,3	>0,05
ІММЛШs, г/м ²	109,7±3,0	140,2±4,5	0,001
ІММЛШh, г/м ^{2,7}	52,4±1,6	68,4±2,3	0,001
ФВ, %	64,1±0,7	63,1±0,7	0,297
Креатинін, мкмоль/л	85,2±2,0	94,5±3,6	0,04
ШКФ, мл·хв ⁻¹ ·1,73 м ⁻²	83,5±2,1	75,6±2,6	0,02
ЕАС, мг/24 год	20,4±3,2	43,5±3,9	0,001
Цитрулін, мкмоль/л	62,4±1,3	73,7±1,7	0,007
КПЕ, клітин/мл	3969,5±144,6	3659,8±133,3	0,057

Категорійні показники наведено як частка, кількісні – у вигляді ($M \pm m$). КАГ – контрольована артеріальна гіпертензія; РАГ – резистентна артеріальна гіпертензія; АГ – артеріальна гіпертензія; ІМТ – індекс маси тіла; ЦД – цукровий діабет; ІХС – ішемічна хвороба серця; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ХХН – хронічна хвороба нирок; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ІММЛШs – відношення маси міокарда лівого шлуночка до площі поверхні тіла; ІММЛШh – відношення маси міокарда лівого шлуночка до зросту пацієнта в степені 2,7 (м^{2,7}); ФВ – фракція викиду; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ЕАС – екскреція альбуміну в добовому зразку сечі; КПЕ – клітини-попередники ендотеліоцитів.

ніж у групі КАГ, проте ця різниця не досягла статистичної значущості.

Пацієнти з РАГ мали вищі ($p < 0,001$), ніж пацієнти з КАГ, значення САТ за результатами офісного вимірювання та 24-годинного моніторингу АТ (див. табл. 1).

Як наслідок тривалої АГ у всіх обстежених пацієнтів на початку дослідження були виявлені ознаки ремоделювання ЛШ виключно концентричного характеру. Концентрична ГЛШ встанов-

лена у 95,0 % пацієнтів з РАГ та у 56,1 % пацієнтів із КАГ ($p < 0,05$), в решти пацієнтів спостерігали концентричне ремоделювання ЛШ. Показники ІММЛШs, ІММЛШh були значно більшими в групі РАГ на тлі зіставної збереженої ФВ в обох групах (див. табл. 1).

Показники, що характеризують функціональний стан нирок, між групами РАГ і КАГ також відрізнялися. Гірші показники спостерігали в пацієнтів з РАГ. Так, ШКФ була статистично значущо

Таблиця 2

Серцево-судинні, ниркові та метаболічні ускладнення у пацієнтів із КАГ та РАГ

Показник	Пацієнти з КАГ (n=228)	Пацієнти з РАГ (n=240)
ІМ, реваскуляризація, % (n)	1,8 (4)	2,5 (6)
Інсульт/ТІА, % (n)	1,8 (4)	6,7 (16)
СС смерть, % (n)	1,8 (4)	3,3 (8)
ФП, % (n)	0	6,7 (16)
ЗАНК, % (n)	0	4,2 (10)
Госпіталізація із СН, % (n)	1,8 (4)	2,5 (6)
Зниження ШКФ, гемодіаліз, % (n)	0	4,2 (10)
Нові випадки ЦД 2-го типу, % (n)	0,9 (2)	3,3 (8)

КАГ – контрольована артеріальна гіпертензія; РАГ – резистентна артеріальна гіпертензія; ІМ – інфаркт міокарда; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ФП – фібриляція передсердь; ЗАНК – захворювання артерій нижніх кінцівок; СН – серцева недостатність; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ЦД – цукровий діабет.

меншою, ніж у групі КАГ – відповідно ($75,6 \pm 2,6$) і ($83,5 \pm 2,1$) $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^{-2}$ ($p=0,02$). Добова ЕАС у пацієнтів з РАГ більше ніж удвічі перевищувала таку в пацієнтів із КАГ ($p=0,001$) – відповідно ($43,5 \pm 3,9$) і ($20,4 \pm 3,2$) мг/добу . Концентрація в крові цитруліну, який розглядають як маркер ураження нирок, з одного боку, і як ознаку активації індуктибельної NO синтази [11], з іншого боку, перевищувало такий ($p < 0,05$) у практично здорових осіб ($56,0 \pm 6,1$) мкмоль/л [12] на 31,6 % в групі РАГ і на 11,4 % в групі КАГ ($p < 0,05$ в обох випадках) (див. табл. 1). У пацієнтів з РАГ його рівень був на 18,1 % вищим, ніж у пацієнтів із КАГ ($p=0,007$), що також свідчить про тяжкість захворювання в пацієнтів групи РАГ.

Встановлено, що вміст циркулюючих КПЕ у крові при первинному обстеженні в пацієнтів з РАГ був дещо меншим, ніж у групі КАГ, але різниця не досягла статистичної значущості – відповідно ($3659,8 \pm 133,3$) та ($3969,5 \pm 144,6$) клітин/мл ($p=0,057$). Циркулюючі КПЕ беруть участь у процесах васкулогенезу, відносно зниження їхньої кількості призводить до порушення відновлення цілісності ендотелію, що є одним із основних факторів розвитку та прогресування СС захворювань.

Отже, вже на початку обстеження пацієнти з РАГ мали вищу частоту ускладнень і коморбідностей, більш виражену тяжкість ураження органів-мішеней, що спостерігалось на тлі значно вищого рівня САТ.

Частоту виникнення СС ускладнень та смерті за п'ятирічний період спостереження проаналізували в пацієнтів в групах РАГ і КАГ (табл. 2).

Незалежно від типу події, яка відбулася протягом п'яти років, частота ускладнень у пацієнтів з РАГ була значно вищою, ніж у пацієнтів з КАГ. Кількість випадків первинної кінцевої точки (ПКТ), що включала ІМ/реваскуляризацію міокарда, інсульт/ТІА, ФП, ЗАНК, госпіталізацію з приводу СН, СС смерть, значне зниження ШКФ (≥ 40 %) та потребу в гемодіалізі, більш ніж в чотири рази перевищувала відповідне значення в групі пацієнтів з КАГ, склавши, відповідно, 30,0 % (72/240) проти 7,0 % (16/228) ($p=0,001$). Крім того, частота нових випадків ЦД 2-го типу була вищою у пацієнтів з РАГ порівняно з групою КАГ ($p=0,03$) (див. табл. 2).

Виникнення СС і ниркових ускладнень спостерігали на тлі значного покращання контролю АТ. Так, на етапі трьох ($3,6 \pm 0,1$) року лікування досягнення цільового рівня офісного АТ спостерігали у 49,6 %, а за даними поєданого аналізу офісного АТ та показників ДМАТ – у 34,2 % пацієнтів з РАГ. У інших 65,7 % пацієнтів з РАГ АТ теж суттєво знизився, хоча й залишався вищим за цільові рівні. За даними домашнього вимірювання АТ через п'ять років значення САТ/ДАТ між групами РАГ і КАГ суттєво не відрізнявся (відповідно ($141,1 \pm 1,2$)/($85,8 \pm 0,9$) мм рт. ст. і ($137,8 \pm 1,3$)/($87,5 \pm 1,2$) мм рт. ст. , $p > 0,05$).

Тобто в пацієнтів з РАГ навіть на тлі суттєвого покращання контролю АТ зберігався вищий ризик СС і ниркових подій порівняно з пацієнтами, у яких резистентності до лікування немає.

Для визначення факторів, що мають прогностичне значення у розвитку ПКТ у пацієнтів з РАГ

Таблиця 3

Предиктори розвитку первинної кінцевої точки в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією протягом тривалого спостереження за даними трифакторної моделі логістичної регресії

Показник	Коефіцієнт $b \pm m$	p	ВШ (95 % ДІ)
КПЕ, мл	-0,89±0,33	0,007	0,41 (0,21–0,79)
Цитрулін, мкмоль/л	0,12±0,03	<0,001	1,13 (1,07–1,20)
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	0,099±0,035	0,004	1,10 (1,03–1,18)

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; САТ – систолічний артеріальний тиск; КПЕ – клітини-попередники ендотеліоцитів.

на першому кроці створено однофакторні моделі логістичної регресії. Незалежними змінними вважали всі показники, що оцінювалися під час первинного обстеження: антропометричні (індекс маси тіла, обвід талії), анамнестичні (тривалість АГ, наявність коморбідностей та супутніх захворювань), клінічні (рівень офісного та амбулаторного АТ, частота пульсу), структурно-функціональні показники серця (розмір лівого передсердя, товщина стінок ЛШ, індекси ММЛШ, ФВ) і нирок (ШКФ, альбумінурія), лабораторні (глюкоза, глікований гемоглобін, сечова кислота, цитрулін, показники ліпідного спектра крові, С-реактивний протеїн, фібриноген, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини α , концентрація в крові циркулюючих КПЕ). Однофакторний логістичний аналіз також включав досягнуті показники АТ за даними ДМАТ через три місяці прийому трикомпонентної антигіпертензивної терапії та через три роки лікування із застосуванням багатокомпонентної антигіпертензивної терапії, а також лабораторні дані, досягнення цільового АТ та регресу ГЛШ і показник ІММЛШ на етапі трьох років спостереження.

Другий крок аналізу передбачав створення багатофакторної моделі логістичної регресії з метою визначення незалежних чинників розвитку ПКТ впродовж п'ятирічного спостереження. Методом покрокового залучення/вилучення показників було відібрано три показники, що найбільше впливали на прогноз пацієнтів з РАГ (табл. 3). Використовували стандартизовані показники. Високу якість трифакторної моделі підтверджує значення площі під кривою AUC 0,937 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,87–0,98) (рис. 1).

Результати аналізу свідчать про наявність тісного, незалежного від інших факторів, зв'язку між ризиком розвитку ПКТ та кількістю циркулюючих КПЕ, рівнем цитруліну та середньодобового САТ на етапі візиту залучення в дослідження. Виявлено, що зниження відносного ризику розвитку комбінованої ПКТ спостерігають при збільшенні кіль-

кості КПЕ на кожен 1 мл (ВШ 0,41; 95 % ДІ (0,21–0,79); $p=0,007$), натомість зростання ризику ПКТ – при збільшенні вмісту цитруліну у крові на кожен 1 мкмоль/л (ВШ 1,13; 95 % ДІ (1,07–1,20); $p<0,001$) та при підвищенні середньодобового САТ на кожен 1 мм рт. ст. (ВШ 1,10; 95 % ДІ (1,03–1,18); $p=0,008$).

Трифакторна модель прогнозування ризику розвитку ПКТ через п'ять років можна описати рівнянням:

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = -0.89 * X1 + 0.12 * X2 + 0.099 * X3 - 25.1, \text{ де}$$

Y – імовірність виникнення ПКТ,

X1 – рівень КПЕ (клітин/мл),

X2 – рівень цитруліну (мкмоль/л),

X3 – рівень середньодобового САТ (мм рт. ст.).

Розвиток комбінованої ПКТ є прогнозованим при значенні $Y > 0,0992$; якщо значення Y менше, то прогноз щодо розвитку СС і ниркових ускладнень сприятливий.

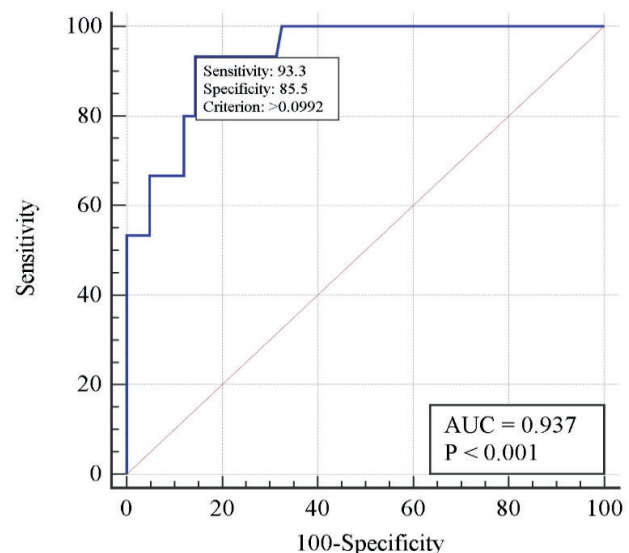


Рис. 1. ROC-крива трифакторної моделі прогнозування ризику розвитку первинної кінцевої точки.

Прогноз пацієнта з РАГ також може бути обчислений за індексом, який визначається за сумою балів:

1) якщо у крові рівень циркулюючих КПЕ ≤ 1818 клітин/мл – 1 бал, інакше – 0 балів;

2) якщо рівень цитруліну в крові > 68 мкмоль/л – 1 бал, інакше – 0 балів;

3) якщо середньодобовий САТ > 163 мм рт. ст. – 1 бал, інакше – 0 балів.

Значення індексу > 2 балів свідчить про несприятливий п'ятирічний прогноз щодо розвитку комбінованої ПКТ. Якість спрощеної прогностичної моделі адекватна, площа під кривою AUC 0,881 (95 % ДІ 0,82–0,91). Граничні значення показників, що використовуються у спрощеній моделі, були отримані шляхом побудови ROC-кривих (рис. 2).

З огляду на отримані дані було проаналізовано динаміку визначених предикторів ризику комбінованої ПКТ протягом першого трирічного етапу дослідження, коли пацієнти з РАГ лікувалися у спеціалізованому центрі РАГ. На тлі лікування зареєстровано позитивну динаміку всіх трьох показників: зниження середньодобового САТ на 16,8 % ($p=0,0001$), рівня цитруліну на 13,1 % ($p=0,0001$) та збільшення кількості циркулюючих у крові КПЕ на 22,7 % ($p=0,004$) порівняно з вихідними значеннями (табл. 4). За даними однофакторного аналізу виявлено, що шанси на покращання прогнозу життя пацієнтів з РАГ збільшуються у 5 разів (ВШ 0,19; 95 % ДІ (0,06–0,64), $p=0,001$) за умов досягнення цільових рівнів офісного та середньодобового АТ на тлі багатокомпонентної антигіпертензивної терапії порівняно з пацієнтами з РАГ, в яких АТ знизився, але залишився вищим за граничні значення.

Отже, тривале лікування пацієнтів з РАГ, розпочате в умовах спеціалізованого центру та продовжене на первинній ланці, сприяє значному покращанню контролю АТ та супроводжується позитивними змінами рівня цитруліну та вмісту КПЕ. Ці зміни свідчать про покращання ендотеліальної функції та резервних можливостей відновлення ендотелію судин у пацієнтів з РАГ.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати нашого дослідження вкотре продемонстрували, що для пацієнтів з РАГ характерним є тяжчий, ускладнений перебіг захворювання та більша частота коморбідностей. Пацієнти з РАГ при первинному обстеженні мали майже в 4 рази вищу

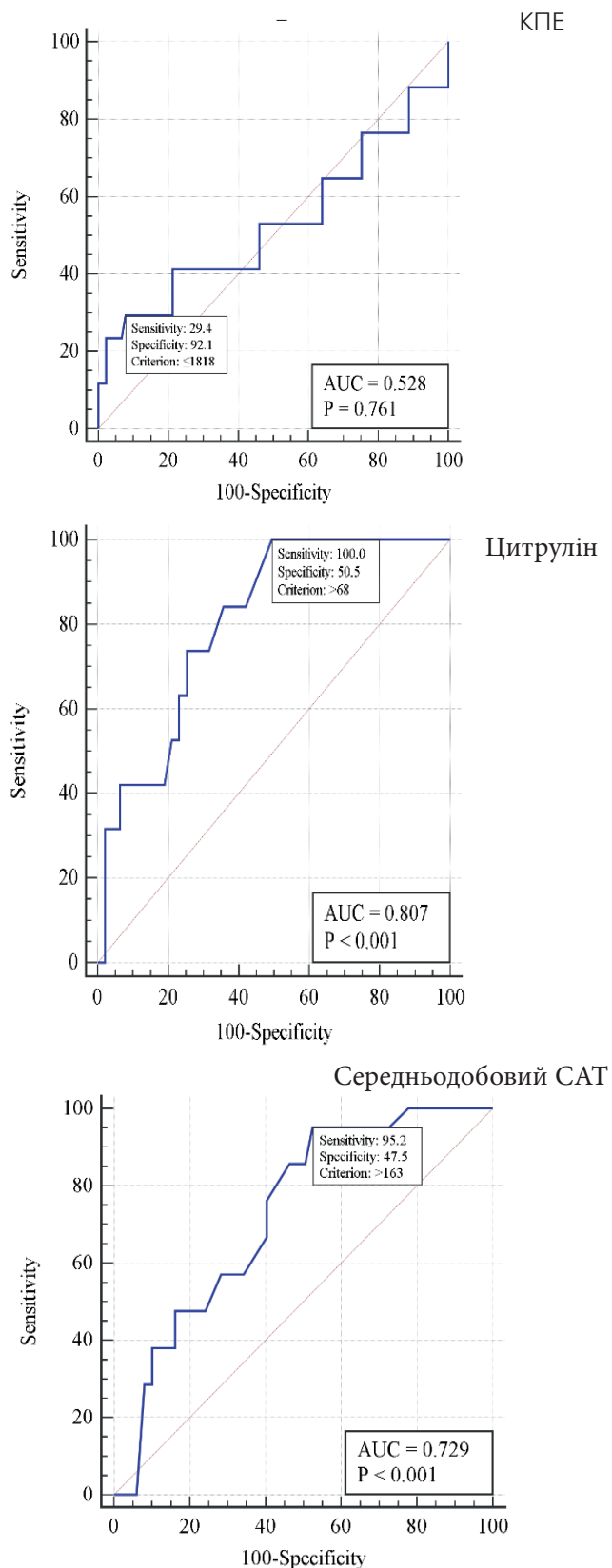


Рис. 2. ROC-криві для розрахунку граничних значень клітин-попередників ендотеліоцитів (КПЕ), цитруліну, середньодобового систолічного артеріального тиску (САТ) з метою прогнозування первинної кінцевої точки.

Таблиця 4

Динаміка предикторів розвитку первинної кінцевої точки в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією упродовж 3 років спостереження ($M \pm m$)

Показник	Вихідний рівень	Через 3 роки	p
КПЕ, клітин/мл	3265,1±150,4	4007,7±219,1	0,004
Цитрулін, мкмоль/л	76,2±2,4	66,2±1,6	0,0001
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	169,4±1,4	140,9±1,3	0,0001

p – статистично значуща відмінність порівняно з вихідними даними. КПЕ – клітини-попередники ендотеліоцитів; САТ – систолічний артеріальний тиск.

частоту мозкового інсульту/ТІА, в 2,6 раза – ІХС, в 5,8 раза – ХХН та в 3 рази більшу частоту розвитку ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами, в яких АТ контролювався на тлі лікування потрібною фіксованою комбінацією. В дослідженнях інших авторів також виявлено високу частоту коморбідних станів у пацієнтів з істинною РАГ. В проспективному когортному дослідженні, де брали участь пацієнти з ХХН, було показано, що в пацієнтів з РАГ виявляли нижчу ШКФ та значно вищий рівень альбумінурії, частіше ожиріння, ЦД 2-го типу, а також серцево-судинні захворювання (перенесений ІМ/реваскуляризація, СН, ЗАНК). Ризик СС подій у пацієнтів з РАГ в цьому дослідженні був вищим на 48 % порівняно з пацієнтами без РАГ [13].

За результатами нашого дослідження пацієнти з РАГ мали статистично значущо нижчу ШКФ та удвічі вищий рівень добової альбумінурії, що засвідчило гірший функціональний стан нирок, ніж у пацієнтів із КАГ. Концентрація цитруліну в крові у пацієнтів з РАГ була вищою на 18,1 %, ніж у групі контролю, що за даними літератури корелює зі ступенем погіршення функціонального стану нирок [14].

У когортному дослідженні у Фінляндії серед гіпертензивних осіб віком до 55 років (n=48 721) було виокремлено 5715 (11,7 %) пацієнтів, що відповідали критеріям РАГ. Наявність РАГ асоціювалась зі збільшенням ризику ХХН (коефіцієнт ризику 2,30; 95 % ДІ (2,00–2,65)), внутрішньочерепних крововиливів (коефіцієнт ризику 1,50; 95 % ДІ (1,08–2,05)), СН (коефіцієнт ризику 1,40; ДІ (1,24–1,63)), серцевої смерті (коефіцієнт ризику 1,79; ДІ (1,45–2,21)) та смерті від усіх причин (коефіцієнт ризику 1,76; ДІ (1,52–2,04)) [15]. Додавання після монотерапії кожного наступного антигіпертензивного препарату асоціювалося зі зростанням ризику ушкодження нирок, натомість ризик СН та мозкових ускладнень асоціювався з приєднанням третього за чергою антигіпертензивного препарату.

У нашому дослідженні ознаки структурного ремоделювання ЛШ у вигляді концентричної ГЛШ визначено у 95 % пацієнтів з РАГ, що значно перевищувало її частоту в пацієнтів з КАГ, яка становила 56 % (p<0,05). Це відображалось у значеннях ІММЛШs, ІММЛШh, які були відповідно на 27,8 та 30,5 % вищими, ніж у пацієнтів із КАГ. В дослідженні MESA отримано додаткові дані, які ще раз підтверджують результати інших авторів: ГЛШ є незалежним чинником ризику СС подій. Встановлено, що ГЛШ тісно пов'язана з розвитком ІХС, СС смерті та СН, незалежно від традиційних факторів ризику та індексу кальцію в коронарних артеріях [16].

Визначена при первинному обстеженні тенденція до зменшення вмісту циркулюючих КПЕ в крові пацієнтів з РАГ, порівняно з особами з КАГ, ймовірно свідчить про порушення резервної функції кісткового мозку продукувати КПЕ, що відображає здатність до відновлення ендотелію судин. КПЕ відіграють провідну роль у підтримці ендотеліального гомеостазу, їхня кількість корелює з вираженістю ендотеліальної дисфункції, а виснаження утворення КПЕ кістковим мозком є фактором прогресування атеросклеротичних СС захворювань [17, 18].

Таким чином, уже на початку дослідження для пацієнтів з РАГ були характерними вищий рівень САТ, більший відсоток коморбідних станів, значне ураження органів-мішеней, а також дещо нижчий потенціал кісткового мозку продукувати КПЕ.

Результати нашого дослідження продемонстрували, що, незважаючи на суттєве покращання контролю АТ і відсутність статистично значущої різниці у показниках домашнього АТ у групах РАГ і КАГ через п'ять років спостереження, у пацієнтів з РАГ зберігається вищий ризик розвитку СС і ниркових подій порівняно з пацієнтами, у яких резистентності до лікування немає. Комбіновану ПКТ, що містила ІМ/реваскуляризацію міокарда, інсульт/ТІА, ФП, ЗАНК, госпіталізацію з приводу СН, СС смерті, значне зни-

ження ШКФ ($\geq 40\%$) та потребу в гемодіалізі, спостерігали в чотири рази частіше в пацієнтів з РАГ, ніж у групі КАГ, – відповідно 30,0 і 7,0 %.

Дослідження інших авторів підтверджують підвищений ризик СС подій у пацієнтів з РАГ. Так, S.L. Daugherty та співавтори [19] продемонстрували, що за 3,8 року спостереження частота розвитку СС ускладнень у пацієнтів з РАГ була значно вищою, ніж у групі пацієнтів без РАГ (відповідно 18,0 і 13,5 %, $p < 0,001$). З огляду на клінічні характеристики пацієнтів наявність РАГ асоціювалась зі збільшенням ризику СС подій майже в 1,5 раза (HR 1,47; 95 % ДІ 1,33–1,62).

Інше проспективне когортне дослідження вивчало вплив на прогноз пацієнтів різних граничних значень офісного АТ для діагностики РАГ, а саме АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. або АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. [20]. Впродовж спостереження тривалістю 4,5 року в досліджуваній популяції зареєстровано 33 випадки СС (3,7 на 1000 пацієнтороків) і 164 випадки ниркових подій (19,9 на 1000 пацієнтороків). Основними несприятливими СС подіями були СС смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт, госпіталізація з приводу СН. Порушення функції нирок розглядали як зниження ШКФ на $\geq 50\%$ або прогресування до термінальної стадії ХХН. У пацієнтів з РАГ частота СС та ниркових ускладнень була вищою, ніж у групі контролю, незалежно від встановленого граничного рівня офісного АТ.

Короткотривалий річний прогноз пацієнтів з РАГ було вивчено у дослідженні єгипетських науковців [21]. За їхніми даними поширеність РАГ становила 14,9 %. До прогностичних факторів, що впливали на СС наслідки, віднесено старший вік (≥ 65 років), наявність ХХН, індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м², застосування нестероїдних протизапальних препаратів. Через один рік у групі пацієнтів з РАГ спостерігали значно вищу частоту СС подій, зокрема ФП, що виникла вперше (відповідно 6,8 і 2,5 %, $p = 0,006$), мозковий інсульт (4,1 і 1,2 %, $p = 0,011$), ІМ (4,7 і 1,3 %, $p = 0,004$), гостру СН (4,7 і 1,8 %, $p = 0,025$).

У іншому дослідженні довгостроковий десятирічний прогноз пацієнтів з РАГ було оцінено з використанням бази даних Maccabi Healthcare Services, державного медичного закладу, який охоплює 25 % населення Ізраїлю [22]. Після поправки на вік, стать, ІМТ та супутні захворювання резистентність до антигіпертензивного лікування була пов'язана зі зростанням ризику ІХС на 35 % (коефіцієнт ризику 1,35; 95 % ДІ 1,08–1,69), інших СС подій на 51 % (коефіцієнт ризику 1,51; 95 % ДІ

(1,06–2,16), ішемічного інсульту/ТІА на 36 % (коефіцієнт ризику 1,36; 95 % ДІ (1,00–1,86)). У дослідженні виявлено, що пацієнти з РАГ, порівняно з пацієнтами з КАГ, мають більше днів госпіталізації протягом року (в середньому 4,2 і 3 дні на рік, $p < 0,001$) та частіше відвідують відділення невідкладної допомоги (83,3 і 77 %, $p < 0,001$). Прямі витрати на охорону здоров'я протягом першого року спостереження пацієнтів з РАГ вищі на 19 % (95 % ДІ від 11 до 29 %), ніж при КАГ.

На відміну від отриманих нами результатів, у літературі не знайдено свідчень того, що фенотип РАГ асоційований із розвитком ЦД. В дослідженні за участі 8756 пацієнтів вивчали зв'язок між АГ та розвитком ЦД 2-го типу в пацієнтів з АГ (неконтрольованою, контрольованою та істинною РАГ) порівняно з нормотензивними особами. Тривалість спостереження становила 7 років. За результатами аналізу встановлено, що пацієнти з АГ мали в 1,5 раза (95 % ДІ 1,22–1,80) вищий ризик розвитку нових випадків ЦД 2-го типу, ніж пацієнти без АГ. Істотної різниці між групами пацієнтів з різними фенотипами АГ виявлено не було [23].

За результатами аналізу даних нашого проспективного спостереження створена модель прогнозування СС і ниркових ускладнень у пацієнтів з РАГ. Визначено чинники ризику виникнення комбінованої ПКТ впродовж п'ять років спостереження. Вищий вміст КПЕ у крові асоціюється зі зниженням ризику розвитку ПКТ, а вищі рівні цитруліну та середньодобового САТ – зі збільшенням відносного ризику розвитку СС і ниркових подій. Спрощений варіант моделі для прогнозування ризику ускладнень передбачає розрахунок індексу прогнозування ПКТ.

Результати нашого дослідження продемонстрували, що навіть після суттєвого покращання контролю АТ в пацієнтів з РАГ зберігається вищий ризик розвитку СС і ниркових ускладнень. Застосування трифакторної моделі прогнозування ризику ПКТ сприятиме виокремленню пацієнтів із високим ризиком ускладнень, які потребують ретельного моніторингу задля покращання ефективності лікування РАГ.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією характеризуються тяжчим перебігом захворювання порівняно з пацієнтами з контрольованою артеріальною гіпертензією. Для

них характерний триваліший анамнез артеріальної гіпертензії, вищий рівень офісного і амбулаторного систолічного артеріального тиску та вища частота і більша тяжкість асимптомного (домінування концентричної гіпертрофії лівого шлуночка) та симптомного ураження органів-мішеней (у 4 рази вища частота мозкового інсульту / транзиторної ішемічної атаки, у 2,6 рази – ішемічної хвороби серця, у 5,8 рази – хронічної хвороби нирок).

2. На тлі суттєвого зниження рівня артеріального тиску (досягнення контрольованого офісного артеріального тиску у 49,6 % осіб, офісного та добового артеріального тиску – у 34,2 % осіб) в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією зберігається вищий ризик розвитку серцево-судинних та ниркових подій порівняно з пацієнтами з контрольованою артеріальною гіпертензією. Частота

виникнення комбінованої первинної кінцевої точки за резистентного перебігу артеріальної гіпертензії в чотири рази вища, ніж за контрольованої артеріальної гіпертензії – відповідно 30,0 % (72/240) і 7,0 % (16/228) ($p=0,001$).

3. Незалежними предикторами ризику виникнення серцево-судинних і ниркових ускладнень у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією є вихідні показники циркулюючих клітин-попередників ендотеліоцитів, якщо їхня концентрація в крові ≤ 1818 клітин/мл (відношення шансів 0,41; 95 % довірчий інтервал (0,21–0,79); $p=0,007$), вміст цитруліну в крові понад 68 мкмоль/л (відношення шансів 1,13; 95 % довірчий інтервал (1,07–1,20); $p<0,001$); значення вихідного середньодобового систолічного артеріального тиску > 163 мм рт. ст. (відношення шансів 1,10; 95 % довірчий інтервал (1,03–1,18); $p=0,008$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, написання тексту, редагування статті – О.М., Л.М.; збір матеріалу – О.М., Т.Т., О.К.; формування бази даних та статистична обробка результатів – О.М.

Література

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants (2022) [published correction appears in Lancet. 2022 Feb 5;399(10324):520]. Lancet. 2023 Feb;398(10304): 957-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
2. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. Hypertension. 2020 Feb;75(2):285-92. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240>.
3. Shalaeva EV, Messerli FH. What is resistant arterial hypertension? Blood Press. 2023 Dec;32(1):2185457. <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2185457>.
4. Thomas G, Xie D, Chen HY, Anderson AH, Appel LJ, Bodana S, Brecklin CS, Drawz P, Flack JM, Miller ER 3rd, Steigerwalt SP, Townsend RR, Weir MR, Wright JT Jr, Rahman M; CRIC Study Investigators. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Hypertension. 2016 Feb;67(2):387-96. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487>.
5. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. Am J Am J Hypertens. 2015 Mar;28(3):355-61. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu151>.
6. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hittij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járjai Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglino M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
7. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021 Jul 1;39(7):1293-302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>.
8. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2017 Sep;35(9):1727-41. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001396>.
9. Snell FD, Snell ST. Colorimetric method of analysis (1954). New York: Van Nostrand; 153-155.
10. Kuchmenko O, Mkhlytaryan L, Ievstratova I, Matova O,

- Vasylychenko V. The possibility of using citrulline as a new biochemical marker to evaluate the state of kidney under cardiovascular pathologies. *Ukr J Nephrol Dial.* 2018;4(60):35-9. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(60\).2018.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(60).2018.05).
11. Rath M, Müller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Front Immunol.* 2014 Oct 27;5:532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532>.
 12. Mkhitarian LS, Kuchmenko OB, Ievstratova IN, Lipkan NG, Vasylynychuk NM, Drobotko TF. Citrulline as a marker of the functional state of organs under pathological conditions. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2016;3:109-115. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2016_3_14.
 13. Thomas G, Felts J, Brecklin CS, Chen J, Drawz PE, Lustigova E, Mehta R, Miller ER 3rd, Sozio SM, Weir MR, Xie D, Wang X, Rahman M. Apparent Treatment-Resistant Hypertension Assessed by Office and Ambulatory Blood Pressure in Chronic Kidney Disease—A Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Kidney360.* 2020 Aug;1(8):810-8. <https://doi.org/10.34067/KID.0002072020>.
 14. Curis E, Nicolis I, Moinard C, Osowska S, Zerrouk N, Bénazeth S, Cynober L. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005 Aug;29(3):177-205. <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0235-4>.
 15. Ebinger JE, Kauko A; FinnGen; Bello NA, Cheng S, Niiranen T. Apparent treatment-resistant hypertension associated lifetime cardiovascular risk in a longitudinal national registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2023 Aug 1;30(10):960-8. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad066>.
 16. Kawel-Boehm N, Kronmal R, Eng J, Folsom A, Burke G, Carr JJ, Shea S, Lima JAC, Bluemke DA. Left Ventricular Mass at MRI and Long-term Risk of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology.* 2019 Oct;293(1):107-14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182871>.
 17. King TF, McDermott JH. Endothelial progenitor cells and cardiovascular disease. *J Stem Cells.* 2014;9(2):93-106.
 18. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012 Apr 3;125(13):1635-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>.
 19. Chun KH, Lee CJ, Oh J, Lee SH, Kang SM, Kario K, Park S. Prevalence and prognosis of the 2018 vs 2008 AHA definitions of apparent treatment-resistant hypertension in high-risk hypertension patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020 Nov;22(11):2093-102. <https://doi.org/10.1111/jch.14043>.
 20. Khalfallah M, Elsheikh A, Eissa A, Elnagar B. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Resistant Hypertension in Egyptian Population. *Glob Heart.* 2023 Jun 14;18(1):31. <https://doi.org/10.5334/gh.1211>.
 21. Leiba A, Yekutieli N, Chodick G, Wortsman J, Angel-Korman A, Weinreb B. Resistant hypertension is associated with an increased cardiovascular risk compared to patients controlled on a similar multi-drug regimen. *J Hum Hypertens.* 2023 Jul;37(7):542-7. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00749-y>.
 22. Holtrop J, Spiering W, Nathoe HM, De Borst GJ, Kappelle LJ, De Valk HW, Visseren FLJ, Westerink J; SMART Study Group. Apparent therapy-resistant hypertension as risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2020 Jan;38(1):45-51. | <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002227>

Predictors of cardiovascular and renal complications in patients with resistant arterial hypertension during long-term follow-up

O.O. Matova¹, L.A. Mishchenko¹, T.V. Talaeva¹, O.B. Kuchmenko²

¹ NSC «The M.D. Strazhesko Institute of cardiology, clinical and regenerative medicine NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

² Nizhyn Gogol state university, Nizhyn, Ukraine

The aim – to evaluate the incidence of cardiovascular and renal complications and its predictors in resistant hypertensive (RH) patients during the long-term follow-up.

Materials and methods. The frequency of cardiovascular and renal events was studied in 240 true resistant hypertensive patients. The duration of observation was 5.1 ± 0.1 years. The comparison group consisted of 228 patients with controlled arterial hypertension (CAH) on a triple combination antihypertensive therapy. Cardiovascular endpoints included stroke/transient ischemic attack, myocardial infarction, cardiovascular death, myocardial revascularization, development of atrial fibrillation, hospitalization due to heart failure, and lower limb arterial disease. Kidney outcomes included dialysis or GFR decline by 40 % or greater. All the endpoints formed a composite primary endpoint. New cases of type 2 diabetes mellitus were also estimated.

Results and discussion. The patients with resistant hypertension on multi-component antihypertensive therapy and significant reduction in arterial blood pressure (BP) levels (achievement of controlled office BP in 49.6 % of patients, office and ambulatory BP in 34.2 % of patients), maintained a higher risk of cardiovascular and renal events compared to patients with controlled arterial hypertension. It was found that the frequency of occurrence of the composite primary endpoint in resistant hypertensive patients was four times higher than in the group of patients with controlled hypertension – 30.0 % (72/240) versus 7.0 % (16/228) ($p=0.001$). The frequency of new cases of type 2 diabetes mellitus in patients with RH exceeded compared to CAH patients by 3.7 times ($p=0.03$).

Conclusions. Independent predictors of the risk of cardiovascular and renal complications in patients with RH were the initial indicators of circulating endothelial progenitor cells if their concentration in the blood was ≤ 1818 cells/ml (HR 0.41; 95 % CI (0.21–0.79); $p=0.007$), the content of citrulline in the blood is more than $68 \mu\text{mol/l}$ (HR 1.13; 95 % CI (1.07–1.20); $p<0.001$); value of initial average daily systolic BP > 163 mm Hg (HR 1.10; 95 % CI (1.03–1.18); $p=0.008$).

Key words: resistant arterial hypertension, predictors of cardiovascular and renal complications, circulating endothelial progenitor cells, citrulline.